

ORAL SUSTAINED RELEASE AGENT

Publication number: JP8151322

Publication date: 1996-06-11

Inventor: TAKADA SHIGEYUKI; NAKAGAWA YASUSHI; IWASA SUSUMU

Applicant: TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD

Classification:

- international: A61K9/52; A61K31/41; A61K31/44; A61K31/50; A61K38/00; A61K45/00; A61K47/34; A61P1/00; A61P9/12; A61P11/08; A61P31/04; A61P37/08; A61P43/00; B01J13/04; B01J13/12; C08L67/00; C08L67/04; A61K9/52; A61K31/41; A61K31/44; A61K31/50; A61K38/00; A61K45/00; A61K47/34; A61P1/00; A61P9/00; A61P11/00; A61P31/00; A61P37/00; A61P43/00; B01J13/04; B01J13/06; C08L67/00; (IPC1-7): A61K9/52; A61K31/41; A61K31/44; A61K31/50; A61K38/00; A61K45/00; A61K47/34; B01J13/04; B01J13/12; C08L67/04

- european:

Application number: JP19950250822 19950928

Priority number(s): JP19950250822 19950928; JP19940237948 19940930

Report a data error here

Abstract of JP8151322

PURPOSE: To obtain an oral sustained release agent comprising microcapsules enabling the sustained release and enteral absorption improvement of a physiologically active substance. CONSTITUTION: The microcapsules contain a physiologically active substance having water solubility (water solubility of $\geq 0.1\text{g}/100\text{ml}$, preferably $\geq 1\text{g}/100\text{ml}$, at 20 deg.C) at a pH of ≤ 3 , and a biodegradable polymer. The polymer is preferably a polyfatty acid ester, especially lactic acid/glycolic acid copolymer or hydroxybutyric acid/glycolic acid copolymer, which has preferably a weight- average mol.wt. of 2000-8000. The physiologically active substance is slightly soluble in water at a pH of 6-8, namely has a water solubility of $\leq 0.01\text{g}/100\text{ml}$, especially $\leq 0.001\text{g}/100\text{ml}$, at 20 deg.C, and is preferably imidazole, triazole, their condensed ring compound, etc. The microcapsules are obtained by dissolving the physiologically active substance and the polymer in an organic solvent, and subsequently subjecting the solution to a drying-in-water treatment or a spray-drying treatment.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-151322

(43)公開日 平成8年(1996)6月11日

| (51)Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|-------|--------|------------------|---------------------|
| A 6 1 K 9/52 | J | | | |
| | H | | | |
| 31/41 | A D Z | | | |
| | | | A 6 1 K 37/ 02 | A B U |
| | | | | A E Q |
| | | | 審査請求 未請求 請求項の数26 | 〇 L (全 10 頁) 最終頁に続く |

| | | | |
|-------------|-----------------|---------|--|
| (21)出願番号 | 特願平7-250822 | (71)出願人 | 000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 |
| (22)出願日 | 平成7年(1995)9月28日 | (72)発明者 | 高田 重行 兵庫県神戸市北区大脇台8番1-319号 |
| (31)優先権主張番号 | 特願平6-237948 | (72)発明者 | 中川 康 兵庫県川西市緑台5丁目1番7号 |
| (32)優先日 | 平6(1994)9月30日 | (72)発明者 | 岩佐 進 京都府綴喜郡田辺町大住ヶ丘1丁目21番地の2 |
| (33)優先権主張国 | 日本 (J P) | (74)代理人 | 弁理士 青山 葆 (外1名) |

(54)【発明の名称】 経口徐放剤

(57)【要約】

【課題】 生理活性物質の徐放化、消化管内吸収改善を可能にするマイクロカプセルの提供。

【解決手段】 pH約3以下で水溶性の生理活性物質および生体内分解性高分子重合物を含んでなるマイクロカプセル。pH約3以下で水溶性の生理活性物質を生体内分解性高分子重合物と共に有機溶媒に溶解し、次いで水中乾燥または噴霧乾燥することを特徴とするマイクロカプセルの製造法。該製造法により得られるマイクロカプセル。難吸収性生理活性物質を生体内分解性高分子重合物と共に有機溶媒に溶解し、次いで水中乾燥または噴霧乾燥によりマイクロカプセル化することを特徴とする難吸収性生理活性物質の吸収促進方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 pH約3以下で水溶性の生理活性物質および生体内分解性高分子重合物を含んでなるマイクロカプセル。

【請求項2】 生体内分解性高分子重合物がポリ脂肪酸エステルである請求項1記載のマイクロカプセル。

【請求項3】 生体内分解性高分子重合物が乳酸・グリコール酸共重合体である請求項1記載のマイクロカプセル。

【請求項4】 乳酸／グリコール酸の重量比が100／0～25／75である請求項3記載のマイクロカプセル。

【請求項5】 生体内分解性高分子重合物がヒドロキシ酪酸・グリコール酸共重合体である請求項1記載のマイクロカプセル。

【請求項6】 ヒドロキシ酪酸／グリコール酸の重量比が100／0～25／75である請求項5記載のマイクロカプセル。

【請求項7】 生体内分解性高分子重合物の重量平均分子量が約2000～約8000である請求項1記載のマイクロカプセル。

【請求項8】 生理活性物質の水溶性が20℃で約0.01g／100ml以上である請求項1記載のマイクロカプセル。

【請求項9】 生理活性物質の水溶性が20℃で約1g／100ml以上である請求項1記載のマイクロカプセル。

【請求項10】 生理活性物質がpH6～8で水難溶性である請求項1記載のマイクロカプセル。

【請求項11】 生理活性物質が塩基性である請求項1記載のマイクロカプセル。

【請求項12】 生理活性物質がイミダゾールまたはその縮合環化合物、トリアゾールまたはその縮合環化合物、あるいは置換アラニルグリシン化合物である請求項11記載のマイクロカプセル。

【請求項13】 イミダゾールまたはその縮合環化合物がベンツイミダゾール化合物である請求項12記載のマイクロカプセル。

【請求項14】 ベンツイミダゾール系化合物が2-[[[3-メチル-4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ピリジル]メチル]チオ]ベンツイミダゾールである請求項13記載のマイクロカプセル。

【請求項15】 イミダゾールまたはその縮合環化合物が3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)オキシ-2,2-ジメチルプロパンスルホンアミドである請求項12記載のマイクロカプセル。

【請求項16】 トリアゾールまたはその縮合環化合物が2-エチル-2-[(7-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イル)-オキシメチル]ブタン

プセル。

【請求項17】 トリアゾールまたはその縮合環化合物が2-[(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-3-(2H,4H)-1,2,4-トリアゾロンである請求項12記載のマイクロカプセル。

【請求項18】 置換アラニルグリシン化合物がN-[N-[(S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル]-L-アラニル]-N-(インダン-2-イル)グリシンである請求項12記載のマイクロカプセル。

【請求項19】 徐放性である請求項1記載のマイクロカプセル。

【請求項20】 経口剤である請求項1記載のマイクロカプセル。

【請求項21】 生理活性物質が難吸収性生理活性物質である請求項20記載のマイクロカプセル。

【請求項22】 潰瘍治療用である請求項1記載のマイクロカプセル。

【請求項23】 高血圧治療用である請求項1記載のマイクロカプセル。

【請求項24】 pH約3以下で水溶性の生理活性物質を生体内分解性高分子重合物と共に有機溶媒に溶解し、次いで水中乾燥または噴霧乾燥することにより得られるマイクロカプセル。

【請求項25】 pH約3以下で水溶性の生理活性物質を生体内分解性高分子重合物と共に有機溶媒に溶解し、次いで水中乾燥または噴霧乾燥することを特徴とするマイクロカプセルの製造法。

【請求項26】 難吸収性生理活性物質を生体内分解性高分子重合物と共に有機溶媒に溶解し、次いで水中乾燥または噴霧乾燥によりマイクロカプセル化することを特徴とする難吸収性生理活性物質の吸収促進方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、生体内分解性高分子重合物を用いて得られるマイクロカプセルに関する。

【0002】

【従来の技術および課題】 pH6～8で水難溶性の薬物はその溶解速度の遅さゆえに経口投与後の消化管吸収性は一般に悪く、溶解性向上のため易溶性の塩としたり、あるいは製剤添加物として溶解補助剤を配合して吸収性の向上を図っている。しかし、例えば塩酸塩の場合、保存中に塩酸が脱離したり、溶解補助剤の添加の場合、多量配合のため錠剤が大きくなり服用困難となる例もある。また、製剤添加物として加えた酸はすぐに溶出し消失するため、同時に溶解度向上の効果が消失する。水難溶性薬物のインドメタシン含有ナノカプセルに関する研究が報告されている(ファーマシューティカル・リサー

チ(Pharmaceutical Research)8巻1号101頁(1991))が、インドメタシンはpH3以下では水易溶性ではなく、しかも吸収性の改善に至ってない。

【0003】

【課題を解決するための手段】このような事情に鑑み、本発明者らは、生体内分解性高分子重合物を基剤として用いて、pH約3以下で水溶性の生理活性物質を含有するマイクロカプセルを設計・検討した。この結果、pH約3以下で水溶性の生理活性物質を生体内分解性高分子重合体に添加し有機溶媒に溶解して製造したマイクロカプセルが、経口投与後に消化管内で基剤が分解し水溶性低分子の遊離酸を徐々に放出すると同時に生理活性物質をも放出し、通常、十二指腸以下の消化管内で不溶性の生理活性物質を可溶化して吸収性を向上できることを見出した。これらの知見に基づいてさらに鋭意研究した結果、本発明を完成した。

【0004】すなわち、本発明は、pH約3以下で水溶性の生理活性物質および生体内分解性高分子重合物を含んでなるマイクロカプセルを提供するものである。また、本発明は、pH約3以下では水溶性の生理活性物質を生体内分解性高分子重合物と共に有機溶媒に溶解し、次いで水中乾燥または噴霧乾燥することにより得られるマイクロカプセルをも提供する。さらに、本発明は、pH約3以下では水溶性の生理活性物質を生体内分解性高分子重合物と共に有機溶媒に溶解し、次いで水中乾燥または噴霧乾燥することを特徴とするマイクロカプセルの製造法をも提供する。さらにまた、本発明は、難吸収性生理活性物質を生体内分解性高分子重合物と共に有機溶媒に溶解し、次いで水中乾燥または噴霧乾燥によりマイクロカプセル化することを特徴とする難吸収性生理活性物質の吸収促進方法をも提供する。

【0005】本発明では、種々の分解速度の生体内分解性高分子重合物を用いて、pH約3以下で水溶性である生理活性物質をマイクロカプセル化することが可能で、さらに適当な補助剤の添加により高分子重合物の分解速度および生理活性物質の放出速度や持続期間を制御することが可能となる。

本明細書中で用いる「マイクロカプセル」は、マイクロスフェア、マイクロカプセル、マイクロパーティクル、ナノパーティクル、ナノスフェア、ナノカプセルの総称を意味する。

【0006】本発明で用いる生理活性物質は、酸性条件下、特にpH約3以下で水溶性である薬物である。好ましくは、該生理活性物質は、中性付近、特にpH6~8で水難溶性である。本明細書において、生理活性物質が水溶性であるとは、生理活性物質の水溶性が、20℃で水100mlあたり約0.01g以上、好ましくは約1g以上であることを意味する。また、生理活性物質が水難溶性であるとは、生理活性物質の水溶性が、20℃で水100mlあたり約0.01g以下、好ましくは約0.00

1g以下であることを意味する。好ましくは、該生理活性物質は難吸収性、特に十二指腸以下の消化管で難吸収性である。

【0007】該生理活性物質はその薬効により特に限定されるものではないが、例えば、抗生物質、抗真菌剤、抗高脂血症剤、循環器官用剤、抗血小板薬(血小板凝集抑制剤)、抗腫瘍剤、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮咳去たん剤、鎮静剤、筋弛緩剤、抗てんかん剤、抗潰瘍剤、抗うつ剤、抗アレルギー剤、強心剤、抗不整脈治療剤、血管拡張剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、抗凝血剤、止血剤、抗結核剤、ホルモン剤、麻酔拮抗剤、骨吸収抑制剤、血管新生阻害剤などが挙げられる。上記抗生物質としては、例えばゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、塩酸テトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、塩酸ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファロジン、セフォチアム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキシラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムなどが挙げられる。上記抗真菌剤としては、例えば、2-[(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロボキシ)フェニル]-3-(2H,4H)-1,2,4-トリアゾロン、2-[(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3-(2H,4H)-1,2,4-トリアゾロン、2-[(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3-(2H,4H)-1,2,4-トリアゾロン)などが挙げられる。このうち、2-[(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロボキシ)フェニル]-3-(2H,4H)-1,2,4-トリアゾロンが好ましい。

【0008】上記抗高脂血症剤としては、例えばプラバスタチン、シンバスタチンなどが挙げられる。上記循環器官用剤としては、例えばアンジオテンシン転換酵素(ACE)阻害作用を有する置換アラニルグリニン化合物、具体的にはN-[N-[(S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル]-L-アラニル]-N-(インダン-2-イル)グリシン、N-[N-[(S)-1-カ

ルボキシ-3-フェニルプロピル]-L-アラニル]-N-(インダン-2-イル)グリシン、N-[N-[(S)-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル]-L-アラニル]-N-(5-ヒドロキシインダン-2-イル)グリシンなどが挙げられる。このうち、N-[N-[(S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル]-L-アラニル]-N-(インダン-2-イル)グリシンが好ましい。上記抗血小板薬としては、例えばチクロピジン、シロスタゾール、アルプロスタジル、リマプロスト、ジピリダモール、アイコサペンタエートエチル、ペラプロスト、オザグレル、アスピリンなどが挙げられる。

【0009】上記抗腫瘍剤としては、例えば塩酸ブレオマイシン、メソトレキセート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、塩酸ダウノルビシン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフル-5-フルオロウラシル、クレスチン、ピシパニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、ポリI：C、ポリA：U、ポリICLCなどが挙げられる。上記解熱、鎮痛、消炎剤としては、例えばサリチル酸ナトリウム、スルピリン、フルフェナム酸ナトリウム、ジクロフェナックナトリウム、インドメタシンナトリウム、塩酸モルヒネ、塩酸ベチジン、酒石酸レボルファノール、オキシモルフォンなどが挙げられる。

【0010】上記鎮咳去たん剤としては、例えば塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸アロクラマイド、塩酸クロフェジアノール、塩酸ピコペリダミン、クロベラスチン、塩酸プロトキロール、塩酸イソプロテレンール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリンなどが挙げられる。上記鎮静剤としては、例えば塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、硫酸アトロピン、臭化メチルスコポラミンなどが挙げられる。上記筋弛緩剤としては、例えばメタンシルホン酸ブリジノール、塩化ツボクラリン、臭化バンクロニウムなどが挙げられる。

【0011】上記抗てんかん剤としては、例えばフェニトインナトリウム、エトサクシミド、アセタゾラミドナトリウム、塩酸クロルジアゼポキシドなどが挙げられる。上記抗潰瘍剤としては、例えば、プロトンポンプインヒター作用を有するベンツイミダゾール化合物（例、2-[[[3-メチル-4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロボキシ)-2-ピリジル]メチル]チオ]ベンツイミダゾール、2-[[[3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロボキシ)-2-ピリジル]メチル]チオ]ベンツイミダゾールなど）、メトクロプロミド、塩酸ヒスチジンなどが挙げられる。このうち、2-[[[3-メチル-4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロボキシ)-2-ピリジル]メチル]チオ]ベンツイミダゾールまたは2-[[[3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロボキシ)-2-ピリジル]メチル]チオ]ベンツイミダゾールが好ましい。上記抗うつ剤としては、例えばイミプラミン、クロミプラミン、ノキシブチリン、硫酸フェネルジンなどが挙げられる。

【0012】上記抗アレルギー剤としては、例えば、抗喘息作用を有するイミダゾピリダジン化合物（例、3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)オキシ-2,2-ジメチルプロパンスルホンアミドなど）、抗喘息作用を有するトリアゾロピリダジン化合物（例、2-エチル-2-[(7-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イル)-オキシメチル]ブタンスルホンアミドなど）、塩酸ジフェニヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸トリベレナミン、塩酸メトジラジン、塩酸クレミゾール、塩酸ジフェニルピラリン、塩酸メトキシフェナミンなどが挙げられる。このうち、3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)オキシ-2,2-ジメチルプロパンスルホンアミドまたは2-エチル-2-[(7-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イル)-オキシメチル]ブタンスルホンアミドが好ましい。上記強心剤としては、例えばトランスバイオキソカンファー、テオフィロール、アミノフィリン、塩酸メトキシフェナミンなどが挙げられる。上記不整脈治療剤としては、例えば塩酸プロプラノール、塩酸アルプレノロール、塩酸ブフェトロール、塩酸オキシブレノロールなどが挙げられる。

【0013】上記血管拡張剤としては、例えば塩酸オキシフェドリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸トラゾリン、ヘキサベンジン、硫酸バメタンなどが挙げられる。上記降圧利尿剤としては、例えばヘキサメトニウムプロミド、ベントリニウム、塩酸メカミルアミン、塩酸エカラジン、塩酸クロニジンなどが挙げられる。上記糖尿病治療剤としては、例えばグリミジンナトリウム、グリピザイド、塩酸フェンフォルミン、塩酸ブフォルミン、メトフォルミンなどが挙げられる。上記抗凝血剤としては、例えばヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。上記止血剤としては、例えばトロンボプラスチン、トロンピン、メナジオン亜硫酸水素ナトリウム、アセトメナフトン、ε-アミノカプロン酸、トラネキサム酸、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、アドレノクロムモノアミノグアニジンメタンシルホン酸塩などが挙げられる。

【0014】上記抗結核剤としては、例えばイソニアジド、エタンブトール、パラアミノサリチル酸ナトリウムなどが挙げられる。上記ホルモン剤としては、例えばコハク酸ブレドニゾロン、リン酸ナトリウムブレドニゾロン、デキサメタゾン硫酸ナトリウム、ベタメタゾンリン酸ナトリウム、リン酸ヘキサステロール、酢酸ヘキサステロール、メチマゾールなどが挙げられる。上記麻酔拮抗剤としては、例えば酒石酸レバロルファン、塩酸ナロ

ルフィン、塩酸ナロキサンなどが挙げられる。上記骨吸収抑制剤としては、例えば(硫黄含有アルキル)アミノメチレンビスフォスホン酸などが挙げられる。上記血管新生抑制剤としては、例えば血管新生抑制ステロイド[サイエンス(Science)第221巻、719頁(1983年)参照]、フマギリン(ヨーロッパ特許公開第325、119号公報参照)、フマギロール誘導体[例、O-モノクロアセチルカルバモイルフマギロール、O-ジクロアセチルカルバモイルフマギロールなど(ヨーロッパ特許公開第357、061号、同第359、036号、同第386、667号、同第415、294号公報参照)]などが挙げられる。

【0015】上記生理活性物質のうち、塩基性化合物が好ましい。特に、イミダゾールまたはその縮合環化合物、トリアゾールまたはその縮合環化合物、あるいは置換アラニルグリシン化合物が好ましい。該イミダゾールまたはその縮合環化合物は、好ましくは、ベンツイミダゾール化合物{例、2-[[[3-メチル-4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ピリジル]メチル]チオ]ベンツイミダゾール}または3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)オキシ-2,2-ジメチルプロパンスルホンアミドである。該トリアゾールまたはその縮合環化合物は、好ましくは、2-エチル-2-[(7-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イル)オキシメチル]ブタンスルホンアミドまたは2-[(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[(4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル)-3-(2H,4H)-1,2,4-トリアゾロンである。該置換アラニルグリシン化合物は、好ましくは、N-[N-(S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル]-L-アラニル]-N-(インダン-2-イル)グリシンである。

【0016】上記薬物の使用量は、薬物の種類、所望の薬理効果などにより異なるが、w/o型エマルジョンとする場合には水相中の濃度としては、約0.001%ないし約90%(W/W)、より好ましくは約0.01%ないし約80%(W/W)から選ばれる。本発明で用いる生体内分解性高分子重合物は、水に難溶または不溶で、生体適合性で生体内分解性の高分子重合物を意味し、その具体例としてはポリ脂肪酸エステル(例、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸、ポリ乳酸カプロラクトンなど)、ポリ- α -シアノアクリル酸エステル、ポリ-ヒドロキシ酪酸(例、ポリ- β -ヒドロキシ酪酸など)、ポリアルキレンオキサレート(例、ポリトリメチレンオキサレート、ポリテトラメチレンオキサレートなど)、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネートあるいはその他のポリカーボネート(例、ポリエチレンカーボネート、ポリエチレンプロピレンカー

ボネートなど)、ポリアミノ酸(例、ポリ- γ -ベンジル-L-グルタミン酸、ポリ-L-アラニン、ポリ- γ -メチル-L-グルタミン酸など)、ヒアルロン酸エステルなどが挙げられる。これらの高分子重合物は一種でもよく、また2種以上の共重合物、あるいは単なる混合物でもよく、またその塩でもよい。このうち、ポリ脂肪酸エステルが好ましい。さらに好ましい例として、ポリ乳酸、乳酸・グリコール酸共重合物、ヒドロキシ酪酸・グリコール酸共重合物(例、 β -ヒドロキシ酪酸・グリコール酸共重合物など)、酪酸・グリコール酸共重合物あるいはその混合物が挙げられる。このうち特に、乳酸・グリコール酸共重合物、およびヒドロキシ酪酸・グリコール酸共重合物が好ましい。

【0017】本発明に使用されるこれらの高分子重合物の重量平均分子量は約1,000ないし20,000のものが好ましく、より好ましくは約2,000ないし8,000の範囲から選定される。特に、上記範囲の分子量を有する脂肪酸ポリエステル類が好ましく使用される。なお、本明細書における分子量とは、ポリスチレンを基準物質としてゲルパーミューションクロマトグラフィー(GPC)で測定したポリスチレン換算の分子量をいう。測定は、GPCカラムTSKゲル(2000, 2500, 3000, 東ソー製)を使用、移動層としてクロロホルムを用いた。上記の高分子重合物として、乳酸・グリコール酸共重合物を用いる場合、その組成比(重量比)は約100/0ないし25/75(W/W、乳酸/グリコール酸)が好ましく、ヒドロキシ酪酸・グリコール酸共重合物を用いる場合、その組成比(重量比)は約100/0ないし25/75(W/W、ヒドロキシ酪酸/グリコール酸)が好ましい。これら高分子重合物の使用量は、生理活性物質の薬理活性の強さと、生理活性物質の放出速度および放出期間などによって決まり、たとえば生理活性物質に対して約0.2ないし10000倍(重量比)の量で調製されるが、好ましくは約1ないし約100倍(重量比)の量の高分子重合物をマイクロカプセル基剤として用いるのがよい。

【0018】高分子重合物の加水分解は低pHまたは高pHで加速されるため、酸性または塩基性の補助剤を用いて高分子重合物の浸食速度を調節することができる。固形補助剤を生理活性物質と混合、あるいは、高分子重合物を含有する有機溶媒に溶解してもよい。補助剤の使用量は、高分子重合物に対して0.1%ないし30%(W/W)である。補助剤の具体例としては、硫酸アンモニウムや塩化アンモニウムのような無機酸、クエン酸、安息香酸、ヘパリン、アスコルビン酸のような有機酸、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸亜鉛、水酸化亜鉛のような無機塩基、硫酸プロタミン、スベルミン、コリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンのような有機塩基、ツイーン(Tween、登録商標)、プルロニック(Pluronic、

登録商標)のような界面活性剤などが挙げられる。

【0019】油相中の高分子重合物の濃度は、約0.5ないし約90%(W/W)、さらに好ましくは約2ないし約60%(W/W)から選ばれる。上記高分子重合物を含む溶液(油相)としては、高分子重合物を有機溶媒中に溶解したものが用いられる。該有機溶媒は、沸点が約120℃以下で、かつ水と混和しにくい性質のもので、高分子重合物を溶解するものであればよく、その具体例としてはハロゲン化アルカン(例、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素など)、酢酸エチル、エチルエーテル、シクロヘキサン、ベンゼン、*n*-ヘキサン、トルエンなどが挙げられ、これらは2種以上混合して用いてもよい。

【0020】本発明のマイクロカプセルの製造法としては、上記生理活性物質と上記高分子重合物との有機溶媒溶液を、水中乾燥、噴霧乾燥(すなわちスプレードライ法)あるいは相分離に付す方法などがある。まず生理活性物質と高分子重合物とを有機溶媒に溶解する。また、該油相溶液には、高分子重合物の生体内分解速度を調節するためpH調整剤として、例えば炭酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、リン酸またはそれらのナトリウム塩あるいはカリウム塩、塩酸、水酸化ナトリウムなどを水溶液として添加し、次いで乳化操作を行い、w/o型乳化物としてもよい。該乳化操作は、公知の分散法が用いられる。該方法としては、たとえば、断続振とう法、プロベラ型攪拌機あるいはタービン型攪拌機などのミキサーによる方法、コロイドミル法、ホモジナイザー法、超音波照射法などが挙げられる。生理活性物質が不溶の場合には微粒化操作を行い、s/o型乳化物をつくる。

【0021】ついで、このようにして調製されたw/o型乳化物、油相溶液あるいはs/o型乳化物を水中乾燥法によりマイクロカプセル化する。水中乾燥法によりマイクロカプセルを製造する場合には、該w/o型乳化物、油相溶液あるいはs/o型乳化物をさらに第3相目の水相中に加え、w/o/w型、o/w型あるいはs/o/w型の乳化物を形成した後、油相中の溶媒を除去し、マイクロカプセルを調製する。外相の水相中に乳化剤を加えてもよく、その例としては、一般に安定なo/w型エマルジョンを形成するものであればいずれでもよいが、たとえば、アニオン界面活性剤(例、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど)、非イオン性界面活性剤(例、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル[例、ツイーン(Tween)80、ツイーン60、アトラスパウダー社]、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体[例、HCO-60、HCO-50、日光ケミカルズ]など)、あるいはポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられ、これらの中の1種類もしくは2種類以上を組み合わせ

使用してもよい。使用の際の濃度は、約0.01%から約20%(W/W)の範囲から適宜、選択でき、より好ましくは約0.05%から約10%(W/W)の範囲で用いられる。

【0022】油相中の溶媒は、通常の方法により除去される。該方法としては、プロベラ型攪拌機、あるいはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら徐々に減圧して行うか、ロータリーエバポレーターなどを用いて、真空度を調節しながら除去する。この場合、高分子重合物の固化がある程度進行し、内水相から生理活性物質の放出による損失が減少した時点で、溶媒の除去をより完全にする目的で、w/o/w型、o/w型あるいはs/o/w型乳化物を徐々に加温して行うと所要時間を短縮することができる。このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離あるいは濾過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着している遊離の生理活性物質および生理活性物質保持物質などを、蒸留水で数回繰り返し洗浄する。必要であれば加温減圧下でマイクロカプセル中の水分およびマイクロカプセル膜中の溶媒の除去をより完全に行う。

【0023】相分離法によりマイクロカプセルを製造する場合は、該w/o型、s/o型乳化物あるいは油相に攪拌下、下記のコアセルベーション剤を徐々に加え、高分子重合物を析出、固化させる。コアセルベーション剤としては、高分子重合物の溶剤に混和する高分子系、鉱物油系または、植物油系の化合物で、カプセル化用重合体を溶解しないものであればよく、例えば、シリコン油、ゴマ油、大豆油、コーン油、綿実油、ココナツ油、アマニ油、鉱物油などが挙げられる。これらは2種以上混合して用いてもよい。

【0024】このようにして得られたマイクロカプセルは、濾過して分取した後、ヘプタン等により繰り返し洗浄し、コアセルベーション剤を除去する。さらに、水中乾燥法と同様の方法で遊離生理活性物質および溶媒を除去する。洗浄中の粒子同士の凝集を防ぐために、凝集防止剤を加えてもよい。上記で得られたマイクロカプセルは、必要であれば軽く粉碎後、篩過して大き過ぎるマイクロカプセル部分を除去する。本発明のマイクロカプセルの製造法としてスプレードライ法を用いる場合には、油相に用いる有機溶媒として、上記のもの以外に水と混和し易い性質の溶媒が用いられる。例えば、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ピリジン、アルコール類(例、メタノール、エタノールなど)などが挙げられ、これらは2種以上混合して用いてもよい。あるいは薬物と高分子重合物とを均一に溶解する上記有機溶媒と水との適当な比率の混合液を用いてもよい。

【0025】ついで、このようにして調製したw/o型乳化物あるいはs/o型懸濁物または溶液を、ノズルを用いてスプレードライヤーの乾燥室内へ噴霧し、極めて

短時間に微粒化液滴内の有機溶媒および水を揮発させ、粉粒状のマイクロカプセルを調製する。ノズルとしては、二液体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型などがある。同時にマイクロカプセルの凝集防止を目的として、凝集防止剤水溶液を別ノズルから噴霧する。すなわち、ノズルを2つ設置し、一方からはw/o型乳化物、s/o型懸濁物または生理活性物質／高分子重合体溶液を噴霧し、もう一方からは凝集防止剤水溶液の適量を噴霧して、マイクロカプセル表面にコーティングする。ノズルとして、二流体ノズルあるいは圧力ノズルを使用する場合には、スプレードライヤー中央部に2本設置してもよいが、生理活性物質／高分子重合体溶液と凝集防止剤水溶液とをノズル内で混合せずに別々に噴霧できるように2液噴霧用の構造とした各種ノズルを用いると良い。

【0026】凝集防止剤として用いられる水溶性の無機塩、有機酸および有機酸塩としては人体に投与できる、室温で固体の非付着性の物質であれば、特に限定するものではない。無機塩としては、例えば、ハロゲン化アルカリ金属（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、臭化ナトリウム、臭化カリウムなど）、ハロゲン化アルカリ土類金属（例、塩化カルシウム、塩化マグネシウムなど）、ハロゲン化アンモニウム（例、塩化アンモニウム、臭化アンモニウムなど）、アルカリ金属の炭酸塩または炭酸水素塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）、アルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなど）、炭酸アンモニウム、炭酸水素アンモニウム、アルカリ金属のリン酸塩類（例、リン酸3ナトリウム、リン酸3カリウム、リン酸水素2ナトリウム、リン酸水素2カリウム、リン酸2水素ナトリウム、リン酸2水素カリウムなど）、リン酸水素2アンモニウム、リン酸2水素アンモニウム、アルカリ土類金属の酸化物（例、酸化マグネシウム、酸化カルシウムなど）、アルカリ土類金属の水酸化物（例、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなど）などが挙げられる。水溶性の有機酸としては、例えばクエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、安息香酸、コンドロイチン硫酸、デキストラン硫酸、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ペクチン酸等が挙げられる。水溶性の有機酸塩としては、例えば酢酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、安息香酸、コンドロイチン硫酸、デキストラン硫酸、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ペクチン酸、炭酸、重炭酸などとアルカリ金属（例、ナトリウム、カリウム等）、アンモニウム、塩基性アミノ酸またはアルカリ土類金属（例、カルシウム、マグネシウム等）との塩が挙げられる。

【0027】これらのうち、水溶性の無機塩が特に好ましい。これらの水溶性の無機塩、有機酸および有機酸塩は1種類または2種類以上を適宜の割合で組み合わせて

使用することができる。上記水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の高分子重合体に対する配合比は、凝集防止効果が認められる範囲であればよい。具体的には、重量比で約0.001～約100倍、より好ましくは約0.01～約50倍から選ばれる。さらに好ましくは約0.1～約10倍が選ばれる。また、本発明においては、界面活性剤を上記凝集防止剤に混合して、または凝集防止剤とは別のノズルで生理活性物質／高分子重合体溶液と同時に噴霧してもよく、これにより、界面活性剤が微粒子製剤表面に分散あるいは被覆され、分散媒への微粒子製剤の分散時に非常に優れた分散性を示す。該界面活性剤の好ましい具体例としては、例えば、アルキレングリコール類（例、プロピレングリコールなど）、ポリソルベート類（例、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80など）、マクロゴール類（例、マクロゴール300、マクロゴール400、マクロゴール600、マクロゴール1500、マクロゴール4000、マクロゴール6000など）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類（例、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60など）などの非イオン性界面活性剤が挙げられ、これらの1種類あるいは2種類以上を適宜の割合で組み合わせて使用することができる。上記界面活性剤の高分子重合体に対する配合比は、分散性の向上が認められる範囲であればよい。具体的には、重量比で約0.0000001～約10倍、より好ましくは約0.0000005～約5倍が選ばれる。さらに好ましくは約0.00001～約0.1倍が選ばれる。このようにして得られたマイクロカプセルは必要であれば加温し減圧下でマイクロカプセル中の水分の除去およびマイクロカプセル膜中の溶媒の除去をより完全に行なう。

【0028】本発明方法により製造されたマイクロカプセルは、そのまま又は常法により種々の製剤に成型して経口的、直腸内、臓器内などに投与することができる。上記製剤としては、経口剤（例、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）、注射剤などが挙げられる。このうち、経口剤が好ましい。

【0029】本発明のマイクロカプセルを例えば錠剤にするには、一般に公知の製法に準じて行うことができる。例えば賦形剤（例、乳糖、結晶セルロース、白糖、トウモロコシデンプン等のデンプン類など）、崩壊剤（例、トウモロコシデンプン等のデンプン類、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、結晶セルロース、アラビアゴム、デキストリン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形する。

【0030】本発明のマイクロカプセルを坐剤とするには、油性または水性の固状、半固状あるいは液状のものを自体公知の方法で製造しうる。上記組成物に用いる油性基剤としては、マイクロカプセルを溶解しないものであればよく、例えば高級脂肪酸のグリセリド[例、カカオ脂、ワiteプゾル類(ダイナマイトノーベル社)など]、中級脂肪酸[例、ミグリオール類(ダイナマイトノーベル社)など]、あるいは植物油(例、ゴマ油、大豆油、綿実油など)などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

【0031】例えば、本発明のマイクロカプセルを注射剤とするには、本発明のマイクロカプセルを分散剤(例、ツイーン(Tween)80、HCO 60(日光ケミカルズ製)、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど)、保存剤(例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベジールアルコール、クロロブタノールなど)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖など)などと共に水性懸濁剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどに分散して油性懸濁剤に成形され、徐放性注射剤とする。

【0032】本発明のマイクロカプセルは、生理活性物質の薬効に応じて、マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒトなどの哺乳動物における潰瘍、高血圧、喘息、高脂血症、細菌または真菌感染症、腫瘍、炎症性疾患、てんかん、うつ病、アレルギー性疾患、不整脈、糖尿病、結核、骨粗鬆症などの種々の疾患の治療に用いることができる。本発明のマイクロカプセルは、好ましくは、潰瘍または高血圧の治療に使用される。本発明のマイクロカプセルまたはその製剤の投与量は、薬効成分である生理*

*活性物質の種類と含量、剤形、生理活性物質放出の持続期間、投与対象動物、投与目的などにより種々異なるが、該生理活性物質の有効量であればよい。例えば、ヒトに1回あたりの投与量として、マイクロカプセルの重量が約1mgないし10g、好ましくは約10mgないし2gの範囲から、適宜選択することができる。

【0033】

【実施例】以下に、実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。%は特記ない限りW/W%を示す。

実施例1

抗潰瘍薬2-[[[3-メチル-4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ピリジル]メチル]チオ]ベンツイミダゾール(以下、化合物Aと称することがある)400mgと乳酸・グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸=50/50、ポリスチレン換算平均分子量5400)3.6gとをジクロロメタン5mlに溶解し、0.1%ポリビニールアルコール(PVA)水溶液800ml中でホモジナイザーを使用してo/w型エマルジョンとした。次いで通常のプロペラ攪拌機で3時間緩徐に攪拌し、ジクロロメタンの揮散と共にマイクロカプセルが固化するのを待って遠心分離機で捕集し、同時に精製水で水洗した。捕集されたマイクロカプセルは、一昼夜凍結乾燥することによって粉末として得られた。マイクロカプセル全量中の薬物含量は、10.0%でトラップ率は100%であった。このマイクロカプセルを0.5%メチルセルロースに懸濁し、SD系雄性ラット(体重:250g)に20mg/kgの投与量で経口投与し血漿中濃度を測定した。薬物のみを0.5%メチルセルロースに懸濁した液の経口投与と比較した結果を表1に示した。

【0034】

【表1】

経口投与液

| | C _{max} (μg/ml) | T _{max} (hr) | 吸収率 (%) |
|----------------------|-----------------------------|--------------------------|------------|
| 化合物Aの0.5%メチルセルロース懸濁液 | 0.218 | 0.25 | 5.4 |
| マイクロカプセル懸濁液 | 0.423 | 1.5 | 27.0 |

C_{max}(最高血中濃度)、T_{max}(最高血中濃度到達時間)および吸収率のいずれにおいてもマイクロカプセル型経口製剤で著しい改善が見られた。すなわち、化合物Aの0.5%メチルセルロース懸濁液の経口投与では、胃を通過後、小腸部のpHではその溶解度が非常に低いため、5.4%の低い吸収率を与えた。それに対して、乳酸・グリコール酸共重合体マイクロカプセルでは、小腸内で乳酸あるいはグリコール酸が薬物と共に放出され、薬物が可溶化された状態で存在するために吸収率が上昇した。また、T_{max}が6倍に延長し持続性も得られた。

【0035】実施例2

化合物A 500mgと乳酸・グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸=50/50、ポリスチレン換算平均分子量5400)4.5gとをジクロロメタン7mlに溶解し、さらにクエン酸緩衝液(pH3)0.5mlを加えて、小型ホモジナイザー(ポリトロン、キネマチカ社製、スイス)で約30秒間混合し、w/o型エマルジョンを得た。このエマルジョンを0.5%PVA水溶液1000ml中でホモジナイザーを使用してw/o/w型エマルジョンとした。次いで通常のプロペラ攪拌機で3時間緩徐に攪拌し、ジクロロメタンの揮散と共にw/o型マイクロカプセルが固化するのを待って遠心分離機で捕集し、同時に精製水で水洗した。捕集されたマイクロカプセル

は、一昼夜凍結乾燥することによって粉末として得られた。マイクロカプセル中の薬物含量は、9.9%でトラップ率は9.9%であった。このマイクロカプセルを0.5%メチルセルロースに懸濁し、SD系雄性ラット（体重：250g）に20mg/kgの投与量で経口投与した。*

*同様に、薬物のみを0.5%メチルセルロースに懸濁した液を経口投与した。これらの場合の薬物の血漿中濃度を測定した。結果を表2に示す。

【表2】

| 経口投与液 | C _{max} (μg/ml) | T _{max} (hr) | 吸収率 (%) |
|----------------------|-----------------------------|--------------------------|------------|
| 化合物Aの0.5%メチルセルロース懸濁液 | 0.218 | 0.25 | 5.4 |
| マイクロカプセル懸濁液 | 0.713 | 3.0 | 42.1 |

C_{max}、T_{max}および吸収率いずれにおいてもマイクロカプセル型経口製剤で著しい改善が見られた。すなわち、化合物Aの0.5%メチルセルロース懸濁液の経口投与に比較して、乳酸・グリコール酸共重合体マイクロカプセルでは、顕著な吸収率の上昇と持続性が得られた。

【0036】実施例3

抗潰瘍薬2-[[[3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-2-ピリジル]メチル]チオ]ベンツイミダゾール1gとポリ乳酸(分子量6000)9gとをアセトニトリル30mlに溶解し、スプレードライヤーに設置した一方の二流体ノズルから噴霧し、もう一方の二流体ノズルから5%マンニトール水溶液を同時に噴霧することで、粉末のマイクロカプセルを得た。この時の乾燥室入口温度は100℃、出口温度50℃、スプレー速度は10ml/minであった。

【0037】実施例4

抗喘息薬2-エチル-2-[(7-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イル)オキシメチル]プタンスルホンアミド3g、ポリヒドロキシ酪酸・グリコール酸共重合体(ヒドロキシ酪酸/グリコール酸=60/40、ポリスチレン換算平均分子量7000)5gおよびポリ乳酸(分子量6000)4gをエタノール10mlとアセトニトリル30mlとの混液に溶解し、スプレードライヤーに設置した回転ディスク型アトマイザーから噴霧し、粉末のマイクロカプセルを得た。この時の乾燥室入口温度は100℃、出口温度50℃、スプレー速度は10ml/minであった。

【0038】実施例5

アンジオテンシン転換酵素阻害剤であるN-[N-[(S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル]-L-アラニル]-N-(インダン-2-イル)グリシン1gとポリヒドロキシ酪酸・グリコール酸共重合体(ヒドロキシ酪酸/グリコール酸=40/60、ポリスチレン換算平均分子量7000)5gとをジクロロメタン6mlに溶解し、0.1%PVA水溶液500mlでホモジナイザーを使用してo/w型エマルジョンとした。次いで通常の

プロペラ攪拌機で3時間緩徐に攪拌し、ジクロロメタンの揮散と共にマイクロカプセルが固化するのを待って遠心分離機で捕集し、同時に精製水で水洗した。捕集されたマイクロカプセルは、一昼夜凍結乾燥することによって粉末として得られた。

【0039】

【発明の効果】本発明のマイクロカプセルは、例えば以下の利点を有する。

(1) 十二指腸以下の消化管内で溶解せず吸収性の低い生理活性物質を、生体内分解性高分子重合物を基剤とするマイクロカプセルに製することで、経口あるいは直腸内投与後に基剤が消化管内で分解して水溶性低分子（モノマー～オリゴマー）の遊離酸を徐々に放出すると同時に生理活性物質も放出し、消化管内で通常は溶解しない薬物を同時に放出している酸で可溶化して吸収性を向上できる。

(2) 種々の分解速度の生体内分解性高分子重合物を用いて水難溶性の生理活性物質を経口徐放性マイクロカプセル型製剤とすることが可能で、さらに適当な添加物によって生体内分解性高分子重合物の分解速度および生理活性物質の放出速度や持続期間を制御することが可能である。

(3) 生理活性物質の溶解性向上のため易溶性の塩とした場合には、例えば保存中に塩酸塩から塩酸が脱離して問題となるが、生体内分解性高分子重合物ではそのような欠点を有さない。

(4) 溶解補助剤として加えた製剤添加物、例えば酸はすぐに溶出して消失するため可溶化効果がなくなるが、生体内分解性高分子重合物では溶出の制御が可能である。

(5) マイクロカプセルの製造法としては、液中乾燥法、相分離法あるいはスプレードライ法などが用いられ、0.1～1000μmで粒子径の制御が可能な均一な球形を有したマイクロカプセルが得られる。

(6) スプレードライ法では、10～50%の生理活性物質高含有のマイクロカプセルが短時間に調製できる。

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. ⁸ | 識別記号 | 序内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|----------------------------|-------|---------|---------------|--------|
| A 6 1 K 31/44 | A C J | | | |
| 31/50 | A B F | | | |
| | A C F | | | |
| 38/00 | A B U | | | |
| | A E Q | | | |
| 45/00 | | | | |
| 47/34 | | D | | |
| B 0 1 J 13/12 | | | | |
| 13/04 | | | | |
| C 0 8 L 67/04 | L P M | | | |
| | | 9342-4D | B 0 1 J 13/02 | J |
| | | 9342-4D | | A |